Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Rostock
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. med Sarwey

Hämoglobin-Resistenz-Bestimmungen bei Schwangeren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Hans Friedrich
Medizinalpraktikant in Preßsch/Elbe

Halle-Saale
Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inhaber Otto Jung
1928

Referent: Herr Dr. med. E. Kittler, Oberarzt der Universitäts-Frauen-Klinik zu Rostock.

Korreferent: Herr Geheimrat Prof. Dr. med. Sarwey, Direktor der Universitäts-Frauen-Klinik zu Rostock.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Meinem lieben Vater!

Der rote Blutfarbstoff zeigt gegenüber zersetzenden Agenzien, wie sie die Essigsäure und die Natronlauge darstellen, einen gewissen Widerstand. Dieser ist meßbar, d. h. man bezeichnet als die „Resistenzzeit" des Hämoglobins die Zeit, die bei spektroskopischer Beobachtung verstreicht vom Hinzufügen der Natronlauge oder Essigsäure zu der zu untersuchenden Blutlösung bis zum völligen Verschwundensein der Oxyhämoglobinstreifen.

Die ersten eingehenden Untersuchungen wurden von Körber angestellt und im Jahre 1866 in seiner Arbeit „Über Differenzen des Blutfarbstoffes" veröffentlicht. Als Zersetzungsmittel verwandte er 10prozentige Natronlauge wie auch 10prozentige Essigsäure. Um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, suchte er in den verschiedenen zu untersuchenden Blutlösungen einen möglichst gleichen Gehalt derselben an Hämoglobin zu erzielen. Zu diesem Zweck stellte er sich eine „Normallösung" her, die zu einem Teil aus defibriniertem Katzenblut und zu 99 Teilen aus Wasser bestand, und brachte die auf ihre Resistenz zu untersuchenden Blutlösungen bei gleicher Schichtendicke auf die möglichst gleiche Farbintensität der Normallösung. Auf diese Weise stellte er sich zwei Reihen Blutlösungen her. Zu der einen Reihe fügte er steigende Mengen 10prozentiger Essigsäure hinzu. Die zweite Versuchsreihe wurde mit steigenden Mengen von Natronlauge versetzt. Dabei zeigte sich, daß bei steigendem Essigsäurezusetzen die Resistenz des Hämoglobins diesen gegenüber

dauernd abnahm, d. h. je mehr Essigsäure zugesetzt wurde, desto schneller verschwanden die Absorptionsstreifen im Spektrum. Die Resistenzabnahme stand jedoch nicht in proportionalem Verhältnis zu dem steigenden Essigsäurezusetzen, sondern wurde nur durch diese beschleunigt. Bei steigenden Na OH-Zusätzen in der zweiten Versuchsreihe zeigte sich gleichfalls, daß mit der zunehmenden Menge des Zersetzungsmittels ein schnelleres Verschwinden der Absorptionsstreifen, also eine schnellere Zersetzung des Hämoglobins die Folge war. Weiterhin ergab sich aber bei der Anwendung größerer Laugenzusätze, daß ein geringer Rest der an sich sehr schnell schwindenden Absorptionsstreifen besonders lange sichtbar blieb. Daraus schloß Körber, daß größere Zusätze von Natronlauge einen hemmenden Einfluß auf die Zersetzung des Hämoglobins ausüben.

Bei seinen Untersuchungen berücksichtigte Körber auch die Hämoglobine der verschiedenen Tierarten und fand, daß sich diese in ihrer Resistenz gegenüber der Natronlauge sowie auch der Essigsäure ganz verschieden verhalten. Ein Parallelismus der Wirkung der Natronlauge bzw. der Essigsäure auf die Resistenzzeit bestehe jedoch nicht. Körber erwähnt, daß wohl auch Krankheiten einen Einfluß auf die Hämoglobinresistenz ausüben können. So fand er, daß das Hämoglobin eines an Typhus erkrankten Menschen in einer halben Minute zersetzt wurde. Diese Zahl weicht von den Ergebnissen späterer Untersucher sehr stark ab, es soll jedoch hier von genaueren Zahlenangaben über die von Körber erzielten Resistenzzeiten abgesehen werden.

Diese Resultate Körbers wurden von Preyer im Jahre 1871 angezweifelt. Preyer behauptete, daß die von Körber

erzielten Unterschiede in der Resistenzzeit zum Teil auf verschiedene Diffusionszeit, zum Teil auf quantitative und qualitative Unterschiede in der Blutzusammensetzung und zum Teil allerdings auf die ungleiche Resistenz der verschiedenen Hämoglobine beruhen. Allerdings wird der Vergleich mit der „Normallösung" Körbers keine Blutlösungen von unbedingt gleichem Hämoglobingehalt erzielt haben. Die erzielten Unterschiede in der Zersetzungszeit sind jedoch zu groß, als daß sie durch die Einwendung Preyers gegen die Methodik als erledigt angesehen werden können.

Im Jahre 1888 versuchte Krüger diese Einwände Preyers zu prüfen, speziell die Frage zu klären, inwieweit qualitative Unterschiede in der Blutzusammensetzung eine Rolle spielen. Er verwandte deshalb neben Blutlösungen noch Lösungen von „reinem, mehrfach umkristallisiertem Hämoglobin". Auf diese Weise konnte er einen „Unterschied der Zersetzlichkeit des Pferde- und Hundeblutes" nachweisen, unabhängig davon, ob er kristallisiertes Blut oder eine einfache Blutlösung verwandte.

Er erbrachte ferner den Beweis dafür, daß Serum oder Stromabestandteile bei der Zersetzung keine Rolle spielen. Zu diesem Zweck stellte er eine Suspension von Hundeblutkörperchen in Pferdeblutserum her, bestimmte den Hämoglobingehalt auf die oben schon erwähnte spektrophotometrische Methode und prüfte dann die Lösung auf ihre Zersetzungszeit. Durch Vergleiche mit zu gleicher Zeit untersuchten gewöhnlichen Hundeblut-Lösungen wies er nach, daß die Blutkörperchen oder vielmehr die chemische Beschaffenheit des Hämoglobins die Unterschiede in der Resistenz hervorrufe.

Aufs Neue bestätigt wurden Körbers Ergebnisse bei Tieren durch Roberto Magnanimi in einer 1898 am Universitätsinstitut für gerichtliche Medizin in Rom erschienenen Arbeit. Bemerkenswert erscheint, daß er statt der Natronlauge oder Essigsäure — Kalilauge verwendet. Auch er erzielt für das menschliche Blut die kürzeste Resistenzzeit, für das tierische dagegen wesentlich höhere Werte. Er schloß daran den Versuch, die Hämoglobinresistenzprüfung in den Dienst der gerichtlichen Medizin zu stellen. Im weiteren Ausbau dieser Untersuchungsergebnisse legt Ziemcke den forensischen Wert der Hämoglobinresistenz genauer fest. Es gelingt ihm, selbst aus alten Blutflecken mit Hilfe der Hämoglobinresistenzbestimmung festzustellen, ob es sich um Tier- oder Menschenblut handele.

In der Folgezeit nahmen v. Krüger und Fago die Untersuchungen des Blutes verschiedener Tierarten wieder auf. Sie stellten diese an Blutlösungen an, die einer 1 prozentigen Lösung eines Blutes von 100% nach Sahli entsprachen und versetzten diese mit n/4 Natronlauge oder n/4 Essigsäure. Zur Beobachtung der Zersetzung benutzten sie den Bürkerschen Spektralapparat. Sie konnten wiederum bestätigen, daß die Resistenzzeit beim Menschen und einzelnen Tieren ganz verschieden groß ist. Am schnellsten zersetzte sich das menschliche Hämoglobin, dann folgten der Reihe nach ansteigend: die Fleischfresser, die Omnivoren und zuletzt die Wiederkäuer. Sie ziehen daraus den Schluß, daß jede Tierart ihr arteigenes Hämoglobin besitze. Die Hämoglobine der einzelnen Tierarten seien somit als verschiedene chemische Individuen anzusehen. Für die verschiedene Widerstandsfähigkeit gegenüber den zersetzenden Agenzien macht von Krüger die Eiweißkomponente des Hämoglobins, das Globin, verantwortlich, da das Hämo-

chromogen und das Hämatin sich trotz verschiedener Blutsorten als eine konstante Größe gezeigt haben.

Nach diesen grundlegenden Versuchen beschäftigen sich die weiteren einschlägigen Autoren in der Hauptsache mit dem menschlichen Hämoglobin. Schon Körber hatte gefunden, daß menschliches Plazentarblut eine viel höhere Hämoglobinresistenz aufwies, als normales Erwachsenenblut.

Darauf fußend unternahm es Wakulenko auf von Krügers Veranlassung, das menschliche Nabelvenenblut, entnommen im Augenblicke der Geburt, zu untersuchen. Es zeigte sich dabei, daß das foetale Blut der Zersetzung durch Natronlauge gegenüber etwa 80—100 mal resistenter ist, als gewöhnliches Erwachsenenblut, ohne daß er selbst letzteres auf seine Resistenz prüfte. Er nahm dafür den Romanoffschen Wert von einer Minute 32 Sekunden als normal an. In seiner Habilitationsschrift „Untersuchungen über die Resistenz des Hämoglobins des Menschenblutes mit besonderer Berücksichtigung des Säuglingsalters" beschäftigt sich Bischoff mit diesen Fragen. Im ersten Teil stellt er Untersuchungen über die Fehlergrenze bei den Hämoglobinresistenzbestimmungen an. Auf Grund von 5 Versuchen (mit sechs Ablesungen für jeden Versuch) glaubt er, die mittlere Fehlergrenze für den Einzelwert auf ± 10% festlegen zu können.

Der zweite Teil seiner Arbeit beschäftigt sich mit der Resistenzbestimmung des Blutes Erwachsener. Er findet für die Resistenzzeit

1. gegenüber der Natronlauge:
   Im Blut des Mannes 60,4 Sek.,
   im Blut der Frau 56,2 Sek.;

2. gegenüber der Essigsäure:
Im Blut des Mannes 13,2 Min.,
im Blut der Frau 11,2 Min.

Also sowohl gegenüber der Natronlauge, wie der Essigsäure zeigt das weibliche Blut sich weniger resistent als das männliche. Anders verhält sich jedoch das mütterliche Blut, dem der dritte Abschnitt seiner Arbeit gewidmet ist. Zu gleicher Zeit bestimmte er die Hämoglobinresistenz des zugehörigen Kindes, dessen Blut er aus der Nabelvene entnimmt. Das Blut der Kreißenden gewann er durch Einstich in die Fingerkuppe oder in das Ohrläppchen, oder durch Venenpunktion. Die Tabelle sei hier wiedergegeben:

Geschlecht des Kindes	NaOH			CH_3COOH		
	Nabelvene Min.	Mutter Sek.	Verhältnis	Nabelvene Min.	Mutter Min.	Verhältnis
männlich	120	65	110,9	17	12	1,4
„	152	69	132,9	12	11	1,1
„	167	79	114,0	23	14	1,6
weiblich	161	67	144,1	25	15	1,7
männlich	144	61	141,5	27	10	2,7
„	181	—	—	28	—	—
„	158	72	131,6	25	12	2,1
Mittel	155	70,0	133,—	23	12,9	1,78

Er erzielt für das mütterliche Blut eine mittlere Resistenzzeit von 70 Sekunden, für das kindliche: 155 Minuten. Damit bestätigt er zugleich Wakulenkos Ergebnisse, wenngleich die Werte selbst rein zahlenmäßig voneinander abweichen, was jedoch durch die veränderte Technik zu erklären ist. Das Nabelvenenblut ist, wie aus obiger

Tabelle hervorgeht: 1. 130 mal resistenter als das mütterliche. 2. 155 mal resistenter als Erwachsenenblut überhaupt unter Zugrundelegung der obengenannten Werte für dieses. Um etwaige Ungenauigkeiten oder Zufälligkeiten ausschalten zu können, untersuchte Bischoff noch weitere neun Gebärende, oder aber kurz vor der Niederkunft stehende Frauen mit folgenden Resultaten:

	NaOH	CH_3COOH
Fall 1	67 Sek.	11 Min.
„ 2	64 „	11 „
„ 3	69 „	11 „
„ 4	70 „	11 „
„ 5	72 „	12 „
„ 6	80 „	10 „
„ 7	82 „	— „
„ 8	67 „	— „
„ 9	67 „	12 „
Mittel	70,9 Sek.	11,1 Min.

Bei der Anwendung der Essigsäure scheint ein wesentlicher Unterschied in der Hämoglobinresistenz nicht zu bestehen. Der mittlere Wert für die Resistenzzeit des Schwangeren-Blutes gegenüber der Natronlauge betrug 70,9 Sekunden, der also um 25% höher liegt, als der des normalen Frauenblutes nach Bischoff (56,2 Sek.).

Bei der Beobachtung der Hämoglobinresistenz des Neugeborenen in seiner weiteren Entwicklung im 4. Teil der genannten Arbeit zeigte sich, daß das Nabelvenenblut dieselbe Resistenz zeigte wie das Blut des einen Monat alten Kindes. Mit zunehmendem Alter des Kindes nimmt

die Resistenzzeit des Säuglingsblutes dauernd ab. In den ersten Monaten sinkt die Resistenzzeit dauernd und sehr schnell ab, später jedoch langsamer, um am Ende des 1. Lebensjahres derjenigen des Erwachsenenblutes gleichzukommen.

Bei der Bestimmung der Hämoglobinresistenz im Blut der Frühgeborenen zeigte sich, daß offenbar der Beginn der Resistenzabnahme um so viel Zeit verschoben wird, wie das Kind zu früh geboren ist". Bischoff glaubte diese Resultate forensisch verwerten zu können zur Feststellung 1. einer vor- oder nachzeitigen Geburt, 2. des Alters des Kindes. Die Tabelle der Minimal- und Maximalwerte des ersten Lebensjahres sei hier angeführt:

	Monat 0—1		Monat 1—2		Monat 2—3	
	Na OH	CH_3CDOH	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH
Maximum	175′	30′	124′	33′	100′	21′
Minimum	122′	18′	93′	20′	48′	12′
Mittel	154′	25′	109′	24′	66′	18′

	Monat 3—4		Monat 4—5		Monat 5—6	
	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH
Maximum	70′	16′	7′20″	20′	3′30″	23′
Minimum	10′	13′	2′50″	11′	2′29″	13′
Mittel	23′	14′	4′25″	16′	2′56″	17′

	Monat 6—7		Monat 7—8		Monat 8—9	
	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH
Maximum	126″	—	85″	—	112″	—
Minimum	65″	—	62″	—	72″	—
Mittel	92″	—	74″	—	89″	—

	Monat 9—10		Monat 10—11	
	Na OH	CH_3COOH	Na OH	CH_3COOH
Maximum	81″	—	100″	—
Minimum	—	—	67″	—
Mittel	—	—	77,5″	—

Für die Erhöhung der Resistenzzeit des foetalen Blutes gibt Bischoff folgende Erklärung: In der Embryonalzeit besorgt die Leber die Erythropoese, da Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark erst später angelegt werden. Der Foet bringt also außer dem normalen in anderen Organen gebildeten ein „fetales“ resistenteres Hämoglobin mit auf die Welt. Nach der Geburt stellt die Leber ihre erythropoetische Funktion ein, es wird kein neues „fetales“ Hämoglobin mehr gebildet, das bereits Vorhandene wird zerstört und es bleibt nur noch das normale Hämoglobin.

Diese Schlußfolgerung wurde durch die weiteren Untersuchungen an neugeborenen Tieren, von Bischoff selbst vorgenommen, in Zweifel gestellt. Bischoff bestimmte nämlich die Hämoglobinresistenz bei verschiedenen neugeborenen Tieren und übertrug die gefundenen Werte auf eine Kurve. Dabei zeigte sich folgendes: Bei jungen Meerschweinchen, Katzen, Ratten und Hühnern bilden die gefundenen Resistenzzeiten im ersten Lebensjahr von der Geburt an eine Gerade. Ja, bei Kaninchen war sogar die Hämoglobinresistenz bald nach der Geburt geringer als wenige Wochen später, auch geringer als im Blut ausgewachsener Tiere. Histologische Untersuchungen der Leber dieser Neugeborenen zeigten: bei Meerschweinchen keine Blutbildungsherde, beim Kaninchen vereinzelte, bei der Katze jedoch reichlich Blutbildungsherde ähnlich wie

beim Säugling. Damit ist also die Frage nach der Ursache dieses abweichenden Verhaltens vollkommen ungeklärt. Scheinbar spielt jedoch auch die Milz dabei eine Rolle, wie die Versuche von Bischoff und Brann ergeben haben. Sie fanden nämlich, daß nach Mizexstirpation — und auch nach der Kastration — bei Tieren die Hämoglobinresistenz stieg.

Schulte konnte in seiner Dissertation mit Hilfe einer besonderen Methode, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, ähnliche Kurven für die Resistenzabnahme des Säuglingsblutes im ersten Lebensjahr erzielen wie Bischoff. Er wiederholte ferner die Feststellung, daß die Hämoglobinresistenz völlig unabhängig ist von Serum- oder Plasmabestandteilen. Weiter prüfte er die Resistenz bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen. Schon Wörpel und Bischoff hatten — unabhängig voneinander — eine Erhöhung der Resistenzzeit bei der Biermerschen Anämie gefunden. Schulte fand (mit Wörpel, Bischoff-Breitländer), daß bei sekundären Anämien keine Resistenzerhöhung eintritt, wohl aber verschiedentlich bei Cholämien und stets bei Hämatomen. Er nimmt mit Bischoff-Breitländer an, daß bei den Hämatomen die Resorption des Blutfarbstoffes die Verlängerung der Zersetzungszeit bewirke.

Demgegenüber konnten v. Krüger und Gerlach nachweisen, daß bei Hämatomen nur der Blutverlust die Erhöhung der Resistenzzeit hervorrufe. Sie kamen zu diesem Resultat durch einen „Zwei-Tierversuch", bei dem einem Tier a Blut entnommen wurde, das dann einem zweiten Tiere b injiziert wurde. Dabei zeigte sich die Hämoglobinresistenz des Tieres a erhöht, wenn auch nur vorübergehend, die des Tieres b jedoch als normal.

Bei der Prüfung der Hämoglobinresistenz bei Neugeborenen erzielte Nora Wundt z. T. geringe Abweichungen von dem Bischoffschen Ergebnissen. Des weiteren stellte sie für die gesunde Frau einen Normalwert von 140 Sek. auf. Vielleicht ist die Ursache dafür (nach Bischoff) in der Verschiedenheit der Teströhrchen bei der Hämoglobinbestimmung, oder aber in der feineren Einstellung des weiblichen Auges auf Farbunterschiede (nach Kittler) zu suchen.

Auf Grund der verschiedenen Werte für die Resistenz des menschlichen Hämoglobins unter pathologischen Verhältnissen lag es nahe, die Frage der eventuellen diagnostischen Verwendbarkeit der Hämoglobinresistenz in der Gynäkologie und Geburtshilfe zu klären. Zu diesem Zweck war es nötig, zunächst einmal durch einheitlich durchgeführte Hämoglobinresistenzbestimmungen einen Standartwert für das Blut der gesunden Frau aufzustellen. Dieser Aufgabe widmete sich Kittler in seiner Arbeit: „Stellungnahme der Gynäkologie und Geburtshilfe zur Frage der Hämoglobinresistenz". Er fand für 37 angestellte Versuche einen Durchschnittswert von 72,6 Sek. Das ist also eine Abweichung von 30% von dem von Bischoff für das weibliche Blut gefundenen Wert (56 Sek.). Diese Abweichung liegt auch jenseits der allgemein anerkannten Fehlergrenze ± 10%. Einzelne besonders hohe Werte der Kittlerschen Tabelle liegen zwischen 80 und 101 Sekunden. Bei der Ausschaltung dieser blieb noch immer ein Durchschnittswert von 67 Sek., der sich vielleicht durch die teilweise Verschiedenheit der Teströhrchen im Hämoglobimeter erklären läßt. Nicht aber die Werte bis zu 101 Sek. Eine Abhängigkeit dieser vom Alter der Frau ließ sich nicht bestätigen. Kittler zog zu ihrer Erklärung

schließlich den Einfluß des weiblichen Sexualzyklus heran. Von jeder der zur Untersuchung gelangenden Frauen war ein Kaltenbachsches Regelschema angelegt, in das der Tag der Blutentnahme eingetragen wurde. Dadurch war es möglich, einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Regelturnus und den zeitlichen Schwankungen der Resistenzzeiten zu berücksichtigen. Dabei glaubt Kittler ein gewisses Hoch intra menstruationen und im Postmenstrum, ein Tief im Intervall annehmen zu können, das nach dem Menstrum zu wieder ansteigt. Eine weitere Klärung der Frage der Abhängigkeit der Hämoglobinresistenz vom Menstruationszyklus überläßt er einer späteren speziellen, von ihm selbst in Angriff genommenen Arbeit. Kittler machte nun die Schlußfolgerung, daß man sich bei der Bestimmung der Hämoglobinresistenz des weiblichen Blutes nicht auf einen bestimmten Wert festlegen kann, daß vielmehr eine Schwankungsbreite zwischen 50 und 80 Sek. angemessen erscheint. Damit weicht er als erster von den früheren Untersuchern ab, die sich sämtliche auf einen bestimmten Wert festlegten und nur eine Fehlerbreite von $\pm 10\%$ zugestanden. Zur gleichen Zeit gaben unabhängig davon auch Bischoff und Brann eine Schwankungsbreite zwischen 50 und 80 Sek. zu, allerdings ganz allgemein für das menschliche Blut.

Spätere Untersuchungen Kittlers über die Hämoglobinresistenz im Blut von Frauen in der Climax sprachen ebenfalls für die Annahme einer Schwankungsbreite zwischen 50 und 80 Sek. Die Resistenz des Hämoglobins von Frauen in der Climax gegenüber der $^1/_4$ n Natronlauge ergab ebenfalls Werte zwischen 50 und 80 Sek. mit einem Durchschnitt von 60 Sek. Der Durchschnittswert hält sich also an der unteren Grenze der zugegebenen Schwankungs-

breite, was wohl als Ausdruck des Erlöschens der ovariellen Funktion sowie des Einflusses derselben auf das Hämoglobin anzusehen ist. Eine Abhängigkeit der jeweiligen Hämoglobinresistenz von der Dauer der Climax war nicht erkennbar.

Eine neuere Arbeit von M. Wißler fällt in bezug auf ihre Resultate vollkommen aus dem Rahmen der bisherigen Arbeiten heraus. Die Ursache hierfür ist wohl darin zu suchen, daß sie statt des Bürkerschen Universalspektralapparates ein gradsichtiges Spektroskop verwendete, in das ein Reagenzröhrchen mit dem Blutlaugengemisch eingesetzt wurde. Aus ihrer Arbeit sei noch erwähnt, daß sie eine Schüttelzeit von 15 Sek. nach dem Zusatz der Natronlauge wegen der schnelleren Diffussion fordert. Ferner beweist sie die schon von Preyer angeführte Tatsache, daß die Temperatur des Raumes, in dem die Versuche vorgenommen werden, von entscheidendem Einfluß auf die Zersetzungszeit sei. Niedrige Temperaturen erhöhen die Resistenzzeit, höhere Temperaturen dagegen wirken beschleunigend auf die Zersetzung des Hämoglobins. Von einer kritischen Bewertung ihrer Ergebnisse soll jedoch aus den oben angeführten Gründen abgesehen werden.

Zusammengefaßt seien hier nochmals die von den einzelnen Bearbeitern für die Hämoglobinresistenz des weiblichen Blutes gegenüber der Natronlauge gefundenen Werte angeführt. Bischoff gab für das normale weibliche Blut eine durchschnittliche Resistenzzeit von 52,6 Sek. an. Demgegenüber legt sich Kittler auf keinen Durchschnittswert fest, sondern hält eine Schwankungsbreite zwischen 50 und 80 Sek. für angemessen. Auch in bezug auf seine Resistenzbestimmungen bei Frauen in der Climax glaubt

er, an dieser Schwankungsbreite festhalten zu können, wenngleich sich dort die Werte meist an der unteren Grenze dieser Schwankungsbreite bewegen. Die Hämoglobinresistenz im Blut von Schwangeren (bzw. Kreißenden) ist bisher nur von Bischoff geprüft worden. Er fand dafür einen Durchschnittswert von 70,4 Sek. und zog daraus die Folgerung, daß die Hämoglobinresistenz im Schwangerenblut um 25% höher liege, als die des normalen Frauenblutes.

Mir war die Aufgabe gestellt worden, die Resistenzzeit des Hämoglobins von schwangeren Frauen gegenüber der Natronlauge zu untersuchen, die Frage zu klären, wie diese sich im Verlaufe der Schwangerschaft verhält, und ob die Hämoglobinresistenz eventuell zur Frühdiagnose der Schwangerschaft herangezogen werden kann. Im voraus soll gesagt sein, daß nur Schwangere zur Untersuchung kamen, bei denen es sich um eine absolut normale Schwangerschaft handelte, ohne Blutungen oder sonstige Komplikationen.

Einleitend sei die Technik der Versuche kurz angegeben, die sich nach der von v. Krüger ausgearbeiteten Methode richtete. Das Blut wurde etwa 16 Uhr entnommen und zwar durch Venenpunktion. 2 ccm Blut — aus der Armvene entnommen wurden dann mit 10 ccm Aqua dest. gemischt. Am nächsten Tage wurde nach Filtration der Hämoglobingehalt nach Sahli bestimmt unter Verwendung des Tageslichtes. Zu allen Hämoglobinbestimmungen wurde das gleiche Hämometer von der Firma Leitz, Wetzlar, verwandt, das mit einem „massiven lichtbeständigen Farbglasstab" versehen ist, wie es Kittler in seiner Arbeit fordert. Nach der v. Krügerschen Methode wurde dann

zu 20 ccm destiliertem Wasser soviel von der ursprünglichen Blutlösung hinzugesetzt, daß diese zweite einprozentige Blutwasserlösung einen Hämoglobingehalt von 100% nach Sahli besaß. Etwa 24 Stunden nach der Blutentnahme wurde schließlich die Endablesung vorgenommen. Um die seitlich einfallenden Tageslichtstrahlen, die die genaue Ablesung erschwerten, auszuschalten, wurde nach Kittlers Angabe hierzu stets ein vollkommen verdunkelter Raum gewählt. Zur spektroskopischen Untersuchung diente der Bürkersche Universal-Spektralapparat, als Lichtquelle eine Mattglasbirne „Westa 60 Watt" von etwa 80 Kerzen, die in 11 cm Abstand vom Spalt des Spektroskopes aufgestellt war. Je 5 ccm der einprozentigen Blutlösung wurden mit einem ccm n/4 Na OH versetzt, gut durchgeschüttelt und in einem Glastrog mit planparallelen Wänden von einem cm Abstand vor das Spektroskop gestellt. Im Augenblick des Hinzufügens der zersetzenden Lauge wurde die Stoppuhr in Gang gesetzt. Als beendet galt die Ablesung in dem Augenblick, wo der letzte Rest der Frauenhoferschen Linien geschwunden war. Für jede Schwangere wurden durchschnittlich 4 Ablesungen vorgenommen. Es sei vorausgenommen, daß die prozentuale Fehlerbreite, die bei den einzelnen Untersuchungen berechnet wurde, zwischen 2,3 und 12% schwankte. Sie wurde auf die folgende Weise bestimmt. Von jeder Blutlösung wurden 4 (zeitweise auch 6) Ablesungen vorgenommen und aus diesen 4 Ergebnissen der Mittelwert errechnet. Sodann wurde für jede Ablesung die Differenz von diesem Mittelwert bestimmt, die Unterschiede addiert und durch die Anzahl der vorgenommenen Ablesungen dividiert. Bezeichnen wir nun diese Zahl mit a, so läßt sich durch Einsetzen des Mittelwertes M die prozentuale

Fehlerbreite (x) berechnen aus folgender Gleichung: $M : a = 100 : \times$, dann ist $\times = \frac{a \times 100}{M}$.

Beispiel: W. S. Mens. X, Sahli: 41.

Zahl der Ablesungen	Resistenz-zeit	Differenz vom durch-schnittl. Wert	
1	71,8	+ 3,4	Durchschnittswert:
2	75,0	+ 6,6	68,4
3	61,5	— 6,9	$\frac{4{,}95 \times 100}{68{,}4} = 6{,}7\,\%$ Fehlerbreite
4	65,5	— 2,9	
	273,8	19,8 : 4 = 4,95	

Erwähnt sei, daß zur Einarbeitung in die Technik zunächst eine ganze Reihe von Untersuchungen angestellt wurden, speziell um das Auge in der Ablesung im Spektrum zu schulen. Wie schon Bischoff erwähnt, ist zur Beobachtung des vollkommenen Schwindens der Absorptionsstreifen des Hämoglobins „eine gewisse Einstellung des Auges" erforderlich. Ich selbst hatte den Eindruck, daß meine Werte für die ersten Ablesungen zu niedrig waren, daß mit der zunehmenden Schulung des Auges die Absorptionsstreifen viel länger zu verfolgen waren. Kontrolluntersuchungen für meine ersten Versuche, die freundlicherweise von Herrn Oberarzt Dr. Kittler durchgeführt wurden, ergaben denn auch wesentlich längere Zersetzungszeiten. Allmählich aber näherten sich unsere Werte mehr und mehr. Eine weitere Fehlerquelle soll hier nicht unerwähnt bleiben, die in einer subjektiven Einstellung des Untersuchers für einen eventuell zu erwarten-

den Wert zu suchen ist. Diese Beeinflussung würde sich besonders bei der zweiten und den weiteren Ablesungen geltend machen. Daß dieser Faktor nicht zu unterschätzen ist, zeigten uns Kontrollversuche, wobei nicht die vier Ablesungen hintereinander vorgenommen wurden, sondern zwischendurch die Blutlösungen einer anderen Schwangeren eingeschaltet wurden. Außerdem wurde die Stoppuhr stets so gehalten, daß eine genaue Verfolgung der Resistenzzeit nach der Uhr vollkommen unmöglich gemacht war.

Nach meinen Untersuchungen beträgt die Resistenzzeit im Blut der Schwangeren gegenüber der n ¼ Na OH im Durchschnitt 67,8 Sek. Dieser Wert liegt um ein geringes niedriger als der von Bischoff gefundene (70,4 Sek.). Die nachstehende Tabelle gibt die für die einzelnen Monate gefundenen Werte wieder (Tabelle siehe S. 22).

Der besseren Übersichtlichkeit wegen seien die Werte graphisch dargestellt (siehe Kurve S. 23). Bei der Betrachtung der in der Tabelle auf Seite 22 angeführten Werte zeigt sich zunächst, daß die Werte sich zum größeren Teil über 70 Sek. erheben. Weiter geht daraus hervor, daß der höchste Wert 82,9 Sek., der niedrigste 53,4 Sek. beträgt. Es ließ sich somit auch hier eine Schwankungsbreite zwischen 53 und 83, also um etwa 30 Sek., feststellen, wie sie Kittler für das normale Frauenblut zuerst angab. Höhere Zersetzungszeiten wurden in keinem Falle erzielt. Aus der Kurve geht weiter hervor, daß die gefundenen Durchschnittszeiten für die Resistenz des Hämoglobins sich — ganz allgemein gesehen — an der oberen Grenze dieser Schwankungsbreite bewegen. Dieser Umstand bestätigt also die Kittlerschen Ergebnisse insofern, als man nicht von einem exakten Wert sondern nur von

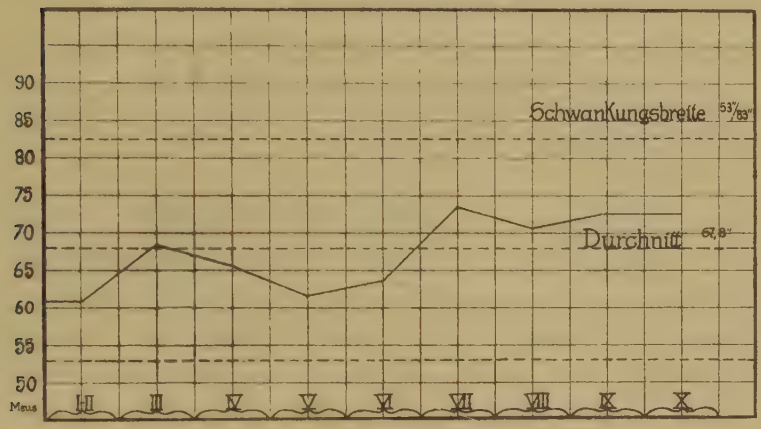
Zahl	Mens. II	Mens. III	Mens. IV	Mens. V
1	56,6"	58,7"	62,5"	53,4"
2	61,8"	71,9"	64,1"	63,0"
3	56,7"	78,3"	69,0"	66,6"
4	69,2"	61,7"	66,7"	63,6"
5		72,2"		
	61,0"	68,5"	65,5"	61,6"

Zahl	Mens. VI	Mens. VII	Mens. VIII	Mens. IX
1	64,1"	74,0"	61,6"	59,7"
2	63,5"	73,1"	71,6"	74,1"
3			78,6"	69,9"
4				74,5"
5				80,2"
6				78,1"
7				76,4"
8				68,7"
	63,8"	73,5"	70,6"	72,7"

Zahl	Mens. X	Zahl	Mens. X
1	74,4"	11	72,2"
2	66,2"	12	74,3"
3	76,7"	13	82,9"
4	66,2"	14	72,3"
5	69,3"	15	76,4"
6	74,5"	16	70,9"
7	75,5"	17	73,2"
8	74,5"	18	74,3"
9	71,0"	19	73,3"
10	68,4"	20	62,7"

Mittel: 72,5 Sek.

einer gewissen Tendenz sprechen kann. Die graphische Darstellung der Durchschnittswerte läßt keine Schlüsse zu über eine eventuelle Abhängigkeit dieser von dem Fortschreiten der Gravidität, obwohl die Werte für den zweiten bis sechsten Monat meist unter dem gefundenen Gesamt-



durchschnitt und die für den 7.—10. Monat über diesem liegen. Von einer Gesetzmäßigkeit kann jedoch keineswegs die Rede sein. Wegen der verschiedenen Versuchszahl für die einzelnen Monate ist jedoch eine exakte Gegenüberstellung der Mittelwerte für den einzelnen Monat nicht möglich.

Zusammenfassung.

In vorstehenden Versuchen wurde die Resistenz des Hämoglobins schwangerer Frauen bestimmt. Das Ergebnis ist folgendes:

1. Ein exakter Durchschnittswert für die Resistenz des Hämoglobins von Schwangeren ließ sich nicht aufstellen. Es muß vielmehr eine Schwankungs-

breite zwischen 53 und 83 Sek. eingeräumt werden, die praktisch der von Kittler gefundenen Schwankungsbreite (zwischen 50 und 80 Sek.) entspricht.

2. Es besteht eine gewisse Tendenz der gefundenen Werte, sich an der oberen Grenze dieser Schwankungsbreite zu bewegen.

3. Zur Diagnose der Schwangerschaft an sich kann die Hämoglobinresistenzbestimmung bei der ermittelten Schwankungsbreite nicht verwendet werden.

4. Der Beweis einer gesetzmäßigen Abhängigkeit der Hämoglobinresistenz von dem Schwangerschaftsmonat im besonderen ließ sich nicht erbringen.

Am Schluß dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. med. Sarwey für die liebenswürdige Überlassung des Themas sowie des notwendigen Materials, Herrn Oberarzt Dr. med. Kittler für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit und für die Einführung in die Versuchstechnik meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Bischoff, H.: „Untersuchungen über die Resistenz der Hämoglobine des Menschenblutes". Mediz. Klin. 37. 1925.

2. Bischoff, H.: „Untersuchungen über die Resistenz des Hämoglobins des Menschenblutes mit besonderer Berücksichtigung des Säuglingsalters". Habilitationsschrift 1925.

3. Bischoff, H. und Schulte, H.: „Weitere Studien zur Hämoglobinresistenz im Säuglingsalter". Zentralbl. für Kinderheilk. 112. 1926.

4. Bischoff, H. und Breitländer, K.: „Klinischer und Experimenteller Beitrag zur Frage der Hämoglobinresistenz". Mitteil. aus den Grenzgeb. der Mediz. und Chirurg. 40. 1926/27.

5. Brann, G. und Bischoff, H.: „Experimenteller Beitrag zur Hämoglobinresistenz". S. Mitt: Versuch an milzexstirpierten und kastrierten Ratten. Zeitschr. für Imunitätsforsch. und Exper. Therapie, 49. 1926.

6. Brann, G. und Bischoff, H.: „Die Hämoglobinresistenz bei Haut- und Geschlechtskrankheiten". Dermatol. Zeitschr. 49. 1927.

7. Bischoff, H.: „Altersbestimmung bei Säuglingen und Frühgeborenen mit Hilfe der Hämoglobinresistenz".

Deutsche Zeitschr. für die ges. gerichtl. Mediz. 11. 1928.

8. Bischoff, H.: „Vergleichende Untersuchungen über die Hämoglobinresistenz bei jungen Tieren". Archiv für Kinderheilkunde, 83. 1928.

9. Fago, H.: „Die Resistenz des Hämoglobins verschiedener Tiere". Inaug.-Dissert., Rostock. 1924.

10. Körber, E.: „Über Differenzen des Blutfarbstoffes". Inaug.-Dissert., Dorpat. 1866.

11. Krüger, F.: „Über die ungleiche Resistenz der Blutfarbstoffe verschiedener Tiere gegen zersetzende Agenzien". Zeitschrift für Biol. 24. 1888.

12. v. Krüger, F.: „Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz des Hämoglobins verschiedener Tiere". Zeitschr. für Wiss. Biol. Abt. C: Zeitschrift für vergl. Physiol. II. 1925.

13. v. Krüger, F.: „Bestimmung der Hämoglobinresistenz und ihre praktische Bedeutung". Mediz. Welt, 1927, 9—10.

14. v. Krüger und Gerlach, W.: „Untersuchungen über den Einfluß einmaliger Blutentziehungen auf die Resistenz des Hämoglobins". Zeitschr. für die ges. experiment. Mediz. 53, H. 1—2. 1926.

15. v. Krüger und Gerlach, W.: „Weitere Untersuchungen über den Einfluß von Blutentziehungen auf die Resistenz des Blutfarbstoffes". Zeitschr. für die gesamt. experiment. Mediz. 51, H, 5—6. 1927.

16. Magnani: nach Ziemcke zitiert.

17. Preyer, W.: „Die Blutkristalle". Jena 1871.

18. Schulte, H.: „Studien zur Frage nach der Hämoglobinresistenz". Inaug.-Dissert. Rostock. 1925.

19. Wakulenko, I..L.: „Zur Frage nach der Zusammensetzung und den Eigenschaften des Nabelvenenblutes im Moment der Geburt". Arbeit aus dem med.-chem. Labor. der Universität Tomsk. 2, 1910 (zitiert nach Bischoff).

20. Wißler, M.: „Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Hämoglobinresistenzprüfung". Inaugural-Dissertation. Frankfurt 1927.

21. Woerpel, Th.: „Hämoglobinresistenz bei Anämien". Mediz. Klin. 43. 1925.

22. Woerpel, Th.: „Über die Hämoglobinresistenz bei Anämien". Zeitschr. für Klin. Mediz. 105, H. 3—4. 1927.

23. Wundt, Nora: „Beitrag zur Frage der Hämoglobinresistenz". Zeitschrift für Kinderheilkunde, 43, 3. 1927.

24. Ziemcke, Ernst: „Über die ungleiche Resistenz der Blutfarbstoffe verschiedener Tiere gegen Alkalien und eine hierauf gegründete Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut". Vierteljahresschrift für gerichtl. Mediz. und öffentl. Sanitätswesen, 22. 1901.

25. Kittler, E.: „Stellungnahme der Gynäkologie und Geburtshilfe zur Frage der Hämoglobinresistenz". Archiv für Gynäkolog. 131. 1927.

26. Kittler, E.: „Hämoglobinresistenzbestimmungen und weibliche Normalwerte". Zentralblatt für Gynäkolog. Nr. 39, Sitzungsbericht Nordwestdeutsche Ges. f. Gyn. am 12. Mai 1928.

Lebenslauf.

Ich, Martin Hans Friedrich wurde am 11. April 1903 zu Gräfenhainichen (Bez. Halle/S.) geboren. Ich besuchte das Reform-Gymnasium in Bitterfeld, auf dem ich 1922 die Reifeprüfung bestand. Dem Studium der Medizin widmete ich mich zunächst an der Universität Halle, später in Rostock. Dort bestand ich am 19. Dezember 1927 mein medizinisches Staatsexamen mit der Zensur „gut". Vom 1. Januar 1928 bis zum 31. Juni 1928 war ich an der Medizinischen, vom 1. Juli 1928 bis 31. Oktober 1928 an der Chirurgischen Universitätsklinik in Rostock als Medizinal-Praktikant beschäftigt. Seit dem 1. November 1928 bin ich an dem evangelischen Diakonissenhaus in Halle (Saale) tätig.